



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 110 952 B9**

(12) **KORRIGIERTE EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

Hinweis: Bibliographie entspricht dem neuesten Stand

(15) Korrekturinformation:
Korrigierte Fassung Nr. 1 (W1 B1)
Korrekturen, siehe Seite(n) 30

(51) Int Cl.7: **C07D 239/60**, C07D 403/12,
C07D 251/30, C07D 239/96,
C07D 491/04, A61K 31/505,
A61P 9/10

(48) Corrigendum ausgegeben am:
15.12.2004 Patentblatt 2004/51

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
29.09.2004 Patentblatt 2004/40

(21) Anmeldenummer: **01103889.0**

(22) Anmeldetag: **07.10.1995**

(54) **Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung**

Carboxylic acid derivatives, their preparation and use

Dérivés d'acide carboxylique, leur préparation et usage

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT
SE**

(30) Priorität: **14.10.1994 DE 4436851**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.06.2001 Patentblatt 2001/26

(62) Dokumentnummer(n) der früheren Anmeldung(en)
nach Art. 76 EPÜ:
95935916.7 / 0 785 926

(73) Patentinhaber: **Abbott GmbH & Co. KG**
65205 Wiesbaden (DE)

(72) Erfinder:
• **Riechers, Harmut, Dr.**
67435 Neustadt (DE)
• **Klinge, Dagmar, Dr.**
69198 Schriesheim (DE)
• **Amberg, Wilhelm, Dr.**
68723 Schwetzingen (DE)
• **Kling, Andreas, Dr.**
68239 Mannheim (DE)

- **Müller, Stefan, Dr.**
8200 Schaffhausen (CH)
- **Baumann, Ernst, Dr.**
67373 Dudenhofen (DE)
- **Rheinheimer, Joachim, Dr.**
67063 Ludwigshafen (DE)
- **Vogelbacher, Uwe Josef, Dr.**
67071 Ludwigshafen (DE)
- **Wernet, Wolfgang, Dr.**
67454 Hassloch (DE)
- **Unger, Liliane, Dr.**
67065 Ludwigshafen (DE)
- **Raschack, Manfred, Dr.**
67256 Weisenheim (DE)
- **Bernard, Harald, Dr.**
67157 Wachenheim (DE)

(74) Vertreter: **Grünecker, Kinkeldey,**
Stockmair & Schwanhäusser Anwaltssozietät
Maximilianstrasse 58
80538 München (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 347 811 EP-A- 0 481 512
EP-A- 0 517 215 DE-A- 4 313 412
DE-A- 4 313 413 DE-A- 4 335 950

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 1 110 952 B9

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

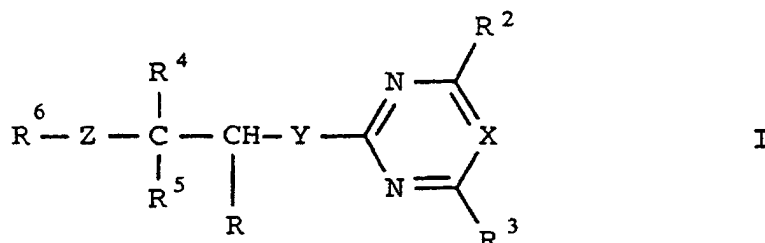
[0002] Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

[0003] Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).

[0004] Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

[0005] Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Carbonsäurederivate gute Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind.

[0006] Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I



in der R ein Tetrazol, oder eine Gruppe COOH bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

R^2 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$

X Stickstoff oder CR^{14} , worin

R^{14} Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR^{14} zusammen mit CR^3 einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet wie z.B. $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH-CH}_2-$, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}=\text{CH-O-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{-O-}$, insbesondere Wasserstoff, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O-}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-O-}$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-O-}$ oder $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-S-}$;

R^3 die bei R^1 genannten $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylthio}$ gruppen oder mit R^{14} wie oben genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;

R^4 und R^5 Phenyl (gleich oder verschieden), die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylthio}$ oder

R^4 und R^5 sind Phenylgruppen, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO_2 -, NH- oder N-Alkyl- Gruppe miteinander verbunden sind;

R^6 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ oder $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Alkenyloxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylthio}$; Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Ha-

logen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Akylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;
 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

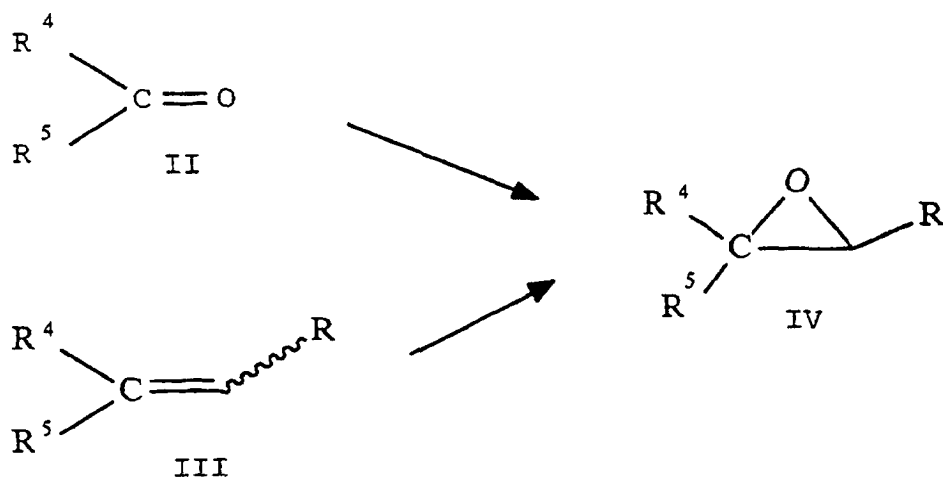
Z Schwefel, Sauerstoff, -SO-, -SO₂- oder eine Einfachbindung.

[0007] Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. IV und VI, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

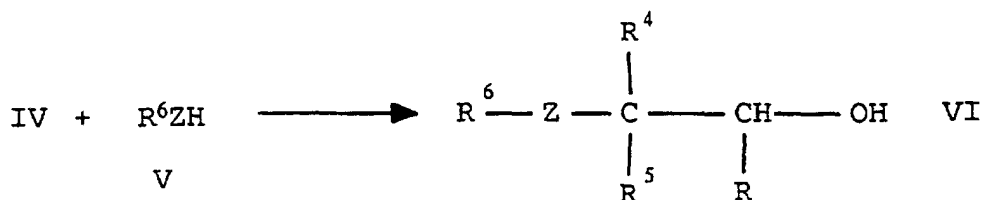
[0008] Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelinrezeptoren.

[0009] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung von Verbindungen der Formel IV in enantiomerenreiner Form. Die enantioselektive Epoxidierung eines zweifach Phenyl-substituierten Olefins ist bekannt (J. Org. Chem. 1994, 59, 4378-4380). Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß auch Estergruppen in diesen Systemen eine Epoxidierung in hoher optischer Reinheit erlauben.

[0010] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Z Schwefel oder Sauerstoff ist, geht aus von den Epoxiden IV, die man in allgemein bekannter Weise, z.B. wie in J. March, Advanced Organic Chemistry, 2nd ed., 1983, S. 862 und S. 750 beschrieben, aus den Ketonen II oder den Olefinen III erhält:



[0011] Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI können hergestellt werden, indem man die Epoxide der allgemeinen Formel IV (z.B. mit R = ROOR¹⁰) mit Alkoholen oder Thiole der allgemeinen Formel V, in der R⁶ und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.



[0012] Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Verbindungen der Formel V, im Molverhältnis von etwa 1:1 bis 1:7, bevorzugt 1 bis 3 Moläquivalenten, auf eine Temperatur von 50 bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C, erhitzt.

[0013] Die Reaktion kann auch in Gegenwart eines Verdünnungsmittels erfolgen. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den verwendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden.

[0014] Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petroether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether-Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie zum Beispiel Aceton, Methylethylketon, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol und Ethylenglycol, Ester, wie zum Beispiel Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan, Basen, wie zum Beispiel Pyridin, cyclische Harnstoffe wie 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon.

[0015] Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches durchgeführt.

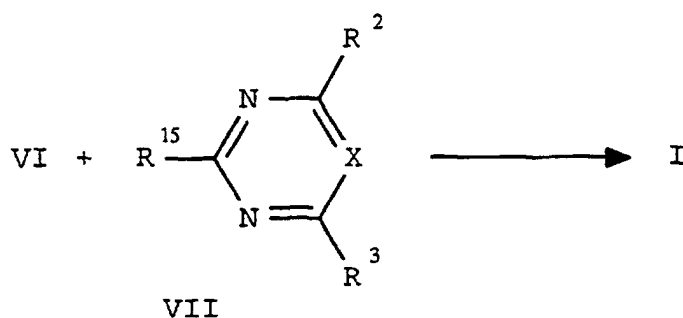
[0016] Die Gegenwart eines Reaktionskatalysators kann von Vorteil sein. Als Katalysatoren kommen dabei starke organische und anorganische Säuren sowie Lewisäuren in Frage. Beispiele hierfür sind unter anderem Schwefelsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Bortrifluorid-Etherat und Titan(IV)-Alkoholate.

[0017] Verbindungen der Formel VI, in denen R⁴ und R⁵ Cycloalkyl bedeutet, können auch dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel VI, in denen R⁴ und R⁵ Phenyl, Naphthyl oder wie oben beschrieben substituiertes Phenyl oder Naphthyl bedeutet, einer Kernhydrierung unterwirft.

[0018] Verbindungen der Formel VI können in enantiomerenreiner Form erhalten werden, indem man von enantiomerenreiner Verbindungen der Formel IV ausgeht und sie in beschriebener Weise mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

[0019] Weiterhin kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel VI erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel VI eine klassische Racematspaltung mit geeigneten enantiomerenreinen Basen wie z.B. Brucin, Strychnin, Quinin, Quinidin, Chinchonidin, Chinchonin, Yohimbin, Morphin, Dehydroabietylamin, Ephedrin (-), (+), Deoxyephedrin (+), (-), threo-2-Amino-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-), threo-2-(N,N-Dimethylamino)-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-) threo-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol (+), (-), α-Methylbenzylamin (+), (-), α-(1-Naphthyl)ethylamin (+), (-), α-(2-Naphthyl)ethylamin (+), (-), Aminomethylpinan, N,N-Dimethyl-1-phenylethylamin, N-Methyl-1-phenylethylamin, 4-Nitrophenylethylamin, Pseudoephedrin, Norephedrin, Norpseudoephedrin, Aminosäurederivate, Peptidderivate durchführt.

[0020] Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Sauerstoff bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



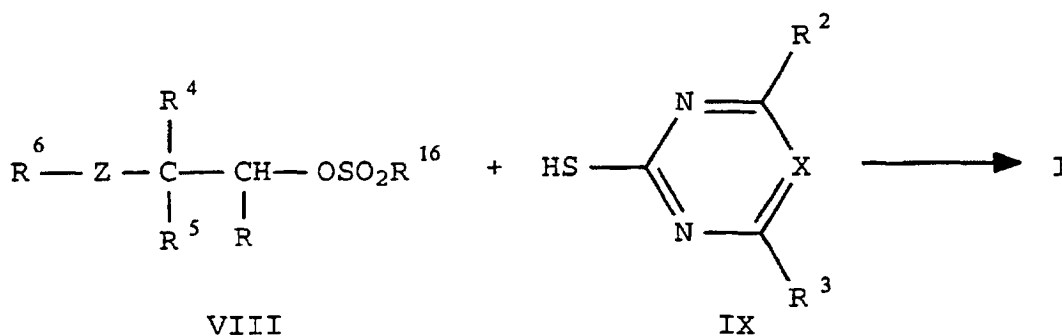
in der R¹⁵ Halogen oder R¹⁶-SO₂- bedeutet, wobei R¹⁶ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann, zur Reaktion bringt. Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes VI bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

[0021] Verbindungen der Formel VII sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

[0022] Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkalioder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiiso-

propylamid dienen.

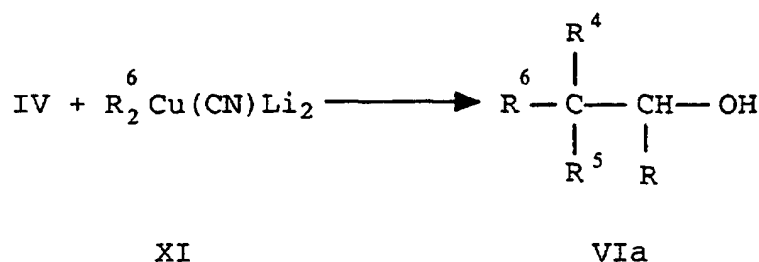
[0023] Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Schwefel bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VIII, die in bekannter Weise aus Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhältlich sind und in denen die Substituenten die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX, in der R², R³ und X die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.



[0024] Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. eine Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IX bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

[0025] Als Base können neben den oben genannten auch organische Basen wie Triethylamin, Pyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecan dienen.

[0026] Carbonsäurederivate der Formel VIa (Z in Formel VI = direkte Bindung) können hergestellt werden, indem man Epoxide der Formel IV mit Cupraten der Formel XI zur Reaktion bringt:



[0027] Die Cuprate lassen sich wie in Tetrahedron Letters 23, 3755 (1982) beschrieben herstellen.

[0028] Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR¹⁰ umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

[0029] Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R für eine Gruppe COR¹ und R¹ für OM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R¹-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R¹-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

EP 1 110 952 B9 (W1B1)

[0030] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R² C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, insbesondere -CH₃ oder -O-CH₃;

X CR¹⁴, worin

R¹⁴ Wasserstoff bedeutet

R³ C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, insbesondere -CH₃ oder -O-CH₃

R⁴ und R⁵ Phenyl

R⁶ C₁-C₈-Alkyl, insbesondere -CH₃

Y Sauerstoff

Z Sauerstoff,

[0031] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie.

[0032] Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

[0033] Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A-Rezeptorexprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60 % ET_B- im Vergleich zu ET_A-Rezeptoren eingesetzt.

Membranpräparation

[0034] Die ET_A-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F₁₂-Medium mit 10 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F₁₂-Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 x g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

[0035] Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 x g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 x g gewonnen.

Bindungstests

[0036] Für den ET_A- und ET_B-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl₂, 40 µg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [125J]-ET₁ (ET_A-Rezeptortest) oder 25 pM [125J]-RZ₃ (ET_B-Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁷ M ET₁ bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

[0037] Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelinrezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

[0038] Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden, gemessen werden.

EP 1 110 952 B9 (W1B1)

[0039] Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2 x 10⁶/ml resuspendiert und in 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronic F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2 x 10⁶/ml resuspendiert.

[0040] Das Fluoreszenzsignal von 2 x 10⁵ Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

Testung der ET-Antagonisten in vivo

[0041] Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

[0042] In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

[0043] Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

[0044] Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

[0045] Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

[0046] Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

[0047] An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitleitung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K⁺-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

[0048] Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K⁺-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

[0049] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

[0050] Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

[0051] Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Synthesebeispiele

Beispiel 1

5 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

[0052] 5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester wurden in 50 ml absolutem Methanol gelöst und bei 0°C mit 0,1 ml Bortrifluorid-Etherat versetzt. Man rührte 2 h bei 0°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Essigester aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 5,5 g (88 %) eines schwach gelben Öls.

Beispiel 2

15 2-Hydroxy-3-phenoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

[0053] 5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester und 5,6 g (60 mmol) Phenol wurden zusammen 6 h auf 100°C erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Phenols am Hochvakuum und chromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Essigestergemischen erhielt man 4,9 g (77 %) eines schwach gelben Öls.

Beispiel 3

25 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

[0054] 2,86 g (10 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3 g (12 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührte 1 h und gab dann 2,2 g (10 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde vorsichtig mit 10 ml Wasser hydrolysiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und das Lösungsmittel am Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 10 ml Ether versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben 3,48 g (82 %) eines weißen Pulvers.
Fp.: 81°C

35 Beispiel 4

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure

[0055] 2,12 g (5 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dioxan gelöst, mit 10 ml 1 n KOH-Lösung versetzt und 3 h bei 100°C gerührt. Die Lösung wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Essigester zur Entfernung von nicht umgesetztem Ester extrahiert. Anschließend stellte man die Wasserphase mit verdünnter Salzsäure auf pH 1-2 und extrahierte mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit einem Ether/Hexan-Gemisch versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben 1,85 g (90 %) eines weißen Pulver.
Fp.: 167°C

Beispiel 5

50 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylnatriumpropionat

[0056] 1,68 g (4 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure werden in 4 ml 1 n NaOH + 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird gefriergetrocknet und man erhält quantitativ das Natriumsalz der eingesetzten Carbonsäure.

55 Beispiel 6

[0057] 10 g (34,9 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester wurden in je 50 ml Methanol und Eisessig gelöst, mit 1 ml RuO(OH)₂ in Dioxan versetzt und 30 h bei 100 bar und 100°C im Autoklaven mit H₂

EP 1 110 952 B9 (W1B1)

hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, der Ansatz eingengt, mit Ether versetzt, mit NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingengt. Man erhielt 10,1 g 3,3-Dicyclohexyl-2-hydroxy-3-methoxypropionsäuremethylester als Öl.

5 Beispiel 7

2-[(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yl)thio]-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

10 **[0058]** 7,16 g (25 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 3 g (30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Rühren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben. Man rührte 2 h bei Raumtemperatur, wusch mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in DMF aufgenommen und bei 0°C zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-thiol und 8,4 g (100 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml DMF getropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur und weiteren 2 h bei 60°C goß man auf 1 Liter Eiswasser und saugte den entstandenen Niederschlag ab.
15 Nach Trocknen verblieben 3,19 g (29 %) eines weißen Pulvers.

Beispiel 8

2-Hydroxy-3,3-diphenyl-buttersäuremethylester

20 **[0059]** 1,5 g (5,9 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester, gelöst in 10 ml absolutem Ether, tropfte man zu einer auf -78°C gekühlten Cuprat-Lösung, hergestellt aus 635 mg (7 mmol) Kupfer-I-cyanid - gelöst in 10 ml absolutem Ether- und 8,14 ml (13 mmol) einer 1,6 normalen Methyllithium-Lösung. Man rührte 1 h bei -78°C und ließ die Lösung dann auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde mit 100 ml Ether und 100 ml Wasser verdünnt,
25 die Etherphase mit verdünnter Zitronensäure und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester-Gemischen chromatographisch gereinigt, und man erhielt 250 mg (16 %) eines hellgelben Öls.

Beispiel 9

30 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure

[0060] 91,11 g (0,5 mol) Benzophenon und 45,92 g (0,85 mol) Natriummethylat wurden bei Raumtemperatur in 150 ml Methyl-tert. Butylether (MTB) suspendiert. Nach Abkühlen auf -10°C wurden 92,24 g (0,85 mol) Chloressigsäuremethylester so zugegeben, daß die Innentemperatur bis 40°C anstieg, wobei weiter mit einem Bad von -10°C gekühlt wurde. Anschließend wurde noch eine Stunde ohne Kühlung bei Eigentemperatur gerührt. Nach Zugabe von 250 ml Wasser und kurzem Rühren wurde die wäßrige Phase abgetrennt. Die MTB-Phase wurde mit 250 ml verdünnter Natriumchlorid-Lösung nachgewaschen. Nach Lösungsmitteltausch auf Methanol (250 ml) wurde eine Lösung von 1 g p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Methanol bei Raumtemperatur zugegeben. Es wurde eine Stunde bei Eigentemperatur nachgerührt und dann auf Rückfluß erhitzt. Unter Abdestillieren des Methanols wurden 400 g einer 10 %igen Natronlauge zugegeben und abschließend 60 ml Wasser zugegeben. Das Methanol wurde solange abdestilliert, bis eine Sumpftemperatur von 97°C erreicht war. Nach Abkühlen auf 55°C wurde mit 190 ml MTB versetzt und mit ca. 77 ml konz. HCl bis pH 2 angesäuert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die wäßrige Phase abgetrennt und die organische Phase durch Abdestillieren von 60 ml MtB eingengt. Durch Zugabe von 500 ml Heptan und langsamem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Produkt auskristallisiert. Der grobkristalline Feststoff wurde abgesaugt, mit Heptan nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C bis zu Gewichtskonstanz getrocknet.
45 Ausbeute 108,9 g (80 %), HPLC > 99,5 Fl. %.

Beispiel 10

50 S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (Racematspaltung mit L-Prolinmethylester)

[0061] Zu 240 g einer 57 %igen methanolischen L-Prolinmethylester-Hydrochlorid-Lösung (0,826 mol) wurden bei Raumtemperatur 148,8 g einer 30 %igen methanolischen Natriummethanolat-Lösung (0,826 mol) zugegeben, 2,4 1 MTB und 225 g (0,826 mol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure zugegeben. Nach Abdestillieren von 2680 ml MTB-Methanol-Gemisch und gleichzeitigem Zutropfen von 2,4 1 MTB wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, das Kristallinat (R-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure x L-Prolinmethylester) abgesaugt und der Feststoff mit 150 ml MTB nachgewaschen. Das Filtrat wurde durch Abdestillieren von 1,5 1 MTB eingengt und mit

EP 1 110 952 B9 (W1B1)

1,0 l Wasser versetzt. Bei Raumtemperatur wurde mit konz. Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt, nach Rühren und Phasentrennung die wäßrige Phase abgetrennt und mit 0,4 l MTB nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0,4 l Wasser extrahiert. Nach Abziehen des MTB wurde der Rückstand in 650 ml Toluol unter Rückfluß gelöst und das Produkt durch Animpfen und langsames Abkühlen kristallisiert. Nach Absaugen, Nachwaschen mit Toluol

und Trocknen im Vakuumtrockenschrank wurden 78,7 g

S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure erhalten (Ausbeute 35 % bezogen auf das Racemat).

Chirale HPLC: 100 %ig

HPLC: 99,8 %

Beispiel 11

S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (Racematspaltung mit (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin)

[0062] 100 g (0,368 mol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure wurden in 750 ml Aceton und 750 ml MTB unter Rückfluß mit 30,5 g (0,184 mol) (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin versetzt, angeimpft, eine Stunde unter Rückfluß gekocht und unter Kristallisation langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Kristallisat (S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure x (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin) wurde abgesaugt und mit MTB nachgewaschen. Nach Suspensieren des Rückstands in 500 ml Wasser und 350 ml MTB wurde bei Raumtemperatur mit konz. Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt, nach Rühren und Phasentrennung die wäßrige Phase abgetrennt und mit 150 ml MTB nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml Wasser extrahiert. Nach Abdestillieren von 370 ml MTB wurde unter Rückfluß mit 390 ml n-Heptan versetzt und unter Kristallisation des Produkts langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Absaugen, Nachwaschen mit n-Heptan und Trocknen im Vakuumtrockenschrank wurden 35,0 g S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure erhalten (Ausbeute 35 % bezogen auf das Racemat).

Chirale HPLC: 100 %ig

HPLC: 99,8 %

Beispiel 12

3-Methoxy-2-(4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester

[0063] 24,48 g (90 mmol) 3-Methoxy-3,3-diphenyl-2-hydroxypropionsäure wurden in 150 ml DMF gelöst und mit 13,7 g (99 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Suspension wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden über 5 min. 10,7 ml (90 mmol) Benzylbromid zugetropft und 1 h nachgerührt, wobei die Temperatur auf 32°C anstieg.

[0064] Zu diesem Ansatz gab man nacheinander 24,84 g (180 mmol) K₂CO₃ und 20,52 g (90 mmol) 2-Methansulfonyl-4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyridin und rührte 3 h bei 80°C.

[0065] Zur Aufarbeitung verdünnte man den Kolbeninhalt mit ca. 600 ml H₂O, säuerte vorsichtig mit konz. HCl an und gab 250 ml Essigester hinzu. Es fielen 31,4 g sauberes Produkt aus, das abfiltriert wurde.

[0066] Aus der Mutterlauge wurde die Essigesterphase abgetrennt, die wäßrige Phase nochmals mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen eingeeengt. Der ölige Rückstand (19 g) wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Essigester = 9/1) und man erhielt weitere 10,5 g sauberes Produkt.

Gesamtausbeute: 41,9 g (82,2 mmol) \cong 91 %

Fp.: 143-147°C

MS: MH⁺ = 511

Beispiel 13

3-Methoxy-2-(4-methoxy-(6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy) -3,3-diphenylpropionsäure

[0067] 40 g (78,4 mmol) 3-Methoxy-2-(4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester wurden in 400 ml Essigester/Methanol (4:1) gelöst, mit ca. 500 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %ig) versetzt und einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt, bis keine Gasaufnahme mehr stattfand. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand aus Ether auskristallisiert.

Beispiel 14

2S-3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonsäureethylester

[0068] 2,57 g (10,2 mmol) 3,3-Diphenyl-acrylsäureethylester und 464 mg 4-Phenylpyridin-N-oxid wurden in 24 ml Methylenchlorid gelöst und mit 432 mg (6,5 mol %) (5,5)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di-tert.-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamino-mangan(III)chlorid versetzt. Unter Eiskühlung gab man 6,4 ml einer 12 %igen Natriumhypochlorid-Lösung hinzu, rührt 30 Minuten bei Eiskühlung und über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser auf 200 ml verdünnt, mit Ether extrahiert, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 2,85 g eines farblosen Öls. Nach Reinigung mittels NPLC (Cyclohexan:Essigester = 9:1) erhielt man 1,12 g Öl mit einem Enantiomerenverhältnis von ca. 8:1 zugunsten der S-Konfiguration.
¹H-NMR [CDCl₃],
 δ = 1,0 (tr, 3H); 3,9 (m, 3H); 7,3 (m, 10H)

Beispiel 15

2-Methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-ol

[0069] Zu 29,6 g (528 mmol) KOH in 396 ml Methanol gab man nacheinander 46,9 g (330 mmol) Cyclopentanon-2-carbonsäuremethylester und 53,5 g (192 mmol) 5-Methylisothioharnstoff-Sulfat und rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde mit In Salzsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 20 g Kristalle.

Beispiel 16

4-Chloro-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

[0070] Zu 20 g (110 mmol) gab man 255 ml Phosphoroxychlorid und rührt 3 Stunden bei 80°C. Phosphoroxychlorid wurde abgedampft, der Rückstand mit Eis zersetzt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Man erhielt 18,5 g eines bräunlichen Feststoffs.

Beispiel 17

4-Methoxy-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

[0071] 18,05 g (90 mmol) 4-Chloro-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin wurden in 200 ml Methanol gelöst. Bei 45°C werden 16,7 g Natriummethylat (als 30 %ige Lösungen in Methanol) zugetropft und 2 Stunden nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde eingedampft, in Essigester aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und der Essigester-Extrakt eingedampft. Es blieben 15,5 g eines Öls zurück.
¹H-NMR [DMSO],
 δ = 2,1 (quintett, 2H); 2,5 (s, 3H);
 2,8 (dtr, 4H); 3,9 (s, 3H) ppm

Beispiel 18

2-Methylsulfonyl-4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentopyrimidin

[0072] 15 g (76,2 mmol) 4-Methoxy-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin wurden in 160 ml Eisessig/Methylenchlorid (1:1) gelöst und mit 1,3 g Natriumwolframat versetzt. Bei 35°C tropfte man 17,5 ml (170 ml) einer 30 %igen H₂O₂-Lösung zu. Anschließend wurde mit 500 ml Wasser und 100 ml Methylenchlorid verdünnt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Es blieben 14 g Öl zurück, das aus Ether auskristallisiert.
¹H-NMR [CDCl₃],
 δ = 2,2 (quintett, 2H); 3,0 (dtr., 4H);
 3,3 (s, 3H); 4,1 (s, 3H) ppm

Beispiel 19

1-Benzolsulfonyl-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-4-methoxy-4,4-diphenyl-butan-2-on

- 5 **[0073]** 0,37 g (2,4 mmol) Phenylmethansulfon wurden in 10 ml trockenem THF gelöst; anschließend bei -70°C 2 eq. Butyllithium (2,94 ml; 1,6 molare Lösung in Hexan) zugetropft. Nach 1 h bei -70°C wurde 1 g (2,4 mmol) 2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester - gelöst in 5 ml THF - zugetropft.
- [0074]** Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -70°C, 1 h bei -10°C nachgerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt.
- 10 **[0075]** Zur Aufarbeitung tropfte man ca. 10 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zu, extrahierte gründlich mit Ethylacetat, die vereinigten org. Phasen mit gesättigter N-CI-Lösung und trocknete über Na₂SO₄. Der nach Trocknen und Einengen erhaltene Rückstand wurde über Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat 15 % → 30 %) und anschließend MPLC an RP-Kieselgel (Acetonitril/H₂O + TFA) gereinigt; als Produkt wurden 0,3 g eines weißen amorphen Pulvers erhalten.

Beispiel 20

3,3-Diphenyl-oxiram-2-carbonitril

- 20 **[0076]** 3,1 g (54,9 mmol) Natriummethylat wurden in 20 ml trockenem THF suspendiert, und anschließend bei -10°C eine Mischung aus 5 g (27,4 mmol) Benzophenon und 4,2 g (54,9 mmol) Chloracetonitril zugetropft.
- [0077]** Das Reaktionsgemisch wurde ca. 2 h bei -10°C nachgerührt, anschließend auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt, und der verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt.
- 25 Ausbeute: 1,2 g (20 %)
- ¹H-NMR [CDCl₃],
δ = 3,9 (s, 1H); 7,4-7,5 (m, 10 H) ppm

Beispiel 21

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionitril

- [0078]** 6,5 (29,4 mmol) 3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonitril wurden in 60 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit ca. 2 ml Bortrifluorid-Etherat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut 1 h bei 0°C, dann bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Als Rückstand verblieben 7,3 g eines weißen amorphen Pulvers, das in den weiteren Umsetzungen direkt eingesetzt wurde.
- 35 ¹H-NMR [CDCl₃],
δ = 2,95 (breites s, OH), 3,15 (s, 3H),
5,3 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 10) ppm
- 40

Beispiel 22

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionitril

- 45 **[0079]** 7,3 g (28,8 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionitril wurden in 90 ml DMF gelöst, und mit 4 g (28,8 mmol) K₂CO₃ und 6,3 g (28,8 mmol) 2-Methansulfonyl-4,6-dimethoxy-pyrimidin versetzt. Die Mischung wurde für ca. 12 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden erneut mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde dann durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt.
- Ausbeute: 6,9 g weißes amorphes Pulver
- FAB-MS: 392 (M+H⁺)
- ¹H-NMR [CDCl₃],
δ = 3,3 (s, 3H); 4,95 (s, 6H), 5,85 (s, 1H);
6,3 (s, 1H); 7,3-7,5 (m, 10H) ppm
- 55

EP 1 110 952 B9 (W1B1)

Beispiel 23

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl]-propyl]-1H-tetrazol

- 5 **[0080]** 0,5 g (1,3 mmol) Nitril wurden in 10 ml Toluol gelöst, nacheinander 85 mg (1,3 mmol) NaN_3 und 460 mg (1,4 mmol) Bu_3SnCl zugesetzt und anschließend die Mischung für ca. 40 h auf Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit 10 % wäßriger KF-Lösung und mit NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Einengen verblieben 1,0 g eines gelben Öls, das durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt wurde.
- 10 **[0081]** Nach Einengen der Fraktionen wurden 60 mg des 1H-Tetrazols und 110 mg des 1-Methyl-Tetrazols - jeweils als amorphe weiße - Feststoffe erhalten.

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl]-propyl]-1H-tetrazol

- 15 **[0082]** Elektrospray-MS: 435 ($\text{M}+\text{H}^+$)
 ^1H -NMR (CDCl_3):
 δ (ppm) 3,28 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 5,75 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 10H), 7,50 (s, 1H).

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl]-propyl]-1-methyl-tetrazol

- 20 **[0083]** Elektrospray-MS; 471 ($\text{M}+\text{H}^+$)
 ^1H -NMR (CDCl_3):
 δ (ppm) 3,0 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 5,75 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 11H).

25 Beispiel 24

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure

- 30 **[0084]** 1,2 g (2,9 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure wurden in 15 ml Eisessig bei 0°C vorgelegt und 294 μl 30 %iges H_2O_2 zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren, goß auf Wasser, extrahierte mit CH_2Cl_2 und wusch mit Natriumthiosulfat-Lösung und Kochsalz-Lösung. Nach dem Trocknen isolierte man 1 g Substanz als weißen Schaum.

Beispiel 25

- 35 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure

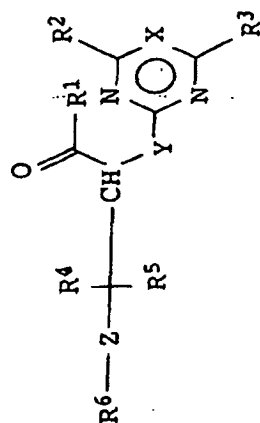
- [0085]** 0,6 g (1,45 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure wurden in 15 ml Eisessig bei Raumtemperatur vorgelegt und 294 μl 30 %iges H_2O_2 zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren, erhitze weitere 3 h auf 50°C, goß auf Wasser und wusch mit Natriumthiosulfat-Lösung und Kochsalz-Lösung. Nach dem Trocknen isolierte man 400 mg als weißen Feststoff.
- 40 **[0086]** Analog lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

45

50

55

Tabelle I



Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-1	OMe	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	81
I-2	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	167
I-3	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃	OMe	OMe	CH	O	O	
I-4	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	CH	O	O	81 (zers.)
I-5	OH	Phenyl	iso-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	182
I-6	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	S	168
I-7	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-8	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	CH	S	O	
I-9	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	C-CH(CH ₃) ₂	O	O	
I-10	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	OMe	C-CH(CH ₃) ₃	O	O	
I-11	OH	Phenyl	CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	OMe	NH-OCH ₃	CH	O	O	
I-12	OH	Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	174
I-13	OMe	Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-14	OH	Phenyl	n-Propyl	OEi	OEi	CH	O	O	

*

*

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-15	OH	Phenyl	n-Butyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-16	OH	Phenyl	iso-Butyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-17	OH	Phenyl	iso-Butyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-18	OH	Phenyl	tert-Butyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-19	OH	Phenyl	Cyclopropyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-20	OH	Phenyl	Cyclopentyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-21	OH	Phenyl	Cyclohexyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-22	OH	Phenyl	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-23	OH	Phenyl	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	173
I-24	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
I-25	OH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	OMe	OMe	CH	O	O	
I-26	OH	Phenyl	Cyclopropylmethyl	OMe	OMe	CH	O	O	115
I-27	OH	Phenyl	H	OMe	OMe	CH	O	O	
I-28	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-29	OH	Phenyl	Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-30	OH	Phenyl	Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	136
I-31	OMe	Phenyl	Phenyl	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C		O	O	
I-32	OH	Phenyl	4-Isopropyl-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-33	OH	Phenyl	4-Me-S-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-34	OH	Phenyl	4-Me-O-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-35	OH	Phenyl	3-Et-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-36	OH	Phenyl	2-Me-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-37	OH	Phenyl	2-Cl-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-38	OH	Phenyl	3-Br-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-39	OH	Phenyl	4-F-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-40	OH	Phenyl	4-F-Phenyl	OMe	OMe	CH	S	O	
I-41	OH	Phenyl	4-CH ₃ -Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-42	OH	Phenyl	3-NO ₂ -Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-43	OH	Phenyl	2-HO-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-44	OH	Phenyl	3,4-Dimethoxy-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-45	OH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-46	OH	Phenyl	3,4,5-Trimethoxy-Phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-47	OH	Phenyl	Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-48	OH	Phenyl	2-Cl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-49	OH	Phenyl	3-Br-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-50	OH	Phenyl	4-F-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-51	OH	Phenyl	2-Me-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-52	OH	Phenyl	2-Me-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-53	OH	Phenyl	3-Et-Benzyl	OMe	OMe	O-CH=CH-C	O	O	
I-54	OH	Phenyl	4-iso-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-55	OH	Phenyl	4-NO ₂ -Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-56	OH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-57	OH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	OEt	OEt	CH	O	O	
I-58	OH	Phenyl	4-Me-2-Propyl-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-59	OH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-60	OH	4-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-61	OMe	4-F-Phenyl	Methyl	OEt	OEt	CH	O	O	163-165 (zers.)
I-62	OH	4-Cl-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-63	OH	4-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-64	OH	4-Me-O-Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-65	OH	4-Me-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-66	OH	4-Me-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-67	OH	3-CF ₃ -Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-68	OH	3-CF ₃ -Phenyl	n-Propyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-69	OH	4-NO ₂ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C	O	O	
I-70	OH	4-NO ₂ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-71	OH	3-Cl-Phenyl	Ethyl	OMe	OMe	O-CH=CH-C	O	O	
I-72	OH	2-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-73	OH	2-F-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	193-194 (zers.)
I-74	OH	2-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	S	O	
I-75	OH	2-Me-O-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-76	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	S	
I-77	OH	3,4-Dioxomethylen-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-78	OH	p-CF ₃ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-79	OH	Phenyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-80	OMe	Phenyl	Methyl	OMe	OEt	CH	S	O	

*

*

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-81	OH	Phenyl	Ethyl	OMe	NH-OMe	CH	O	O	
I-82	OH	p-Me-O-Phenyl	n-Propyl	OMe	OCF ₃	CH	O	O	
I-83	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CF ₃	CH	O	O	
I-84	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CF ₃	N	O	O	
I-85	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Benzyl	Me	Me		O	O	
I-86	OH	3,4-Dimethoxy-Phenyl	Methyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-87	OH	Phenyl	Methyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	126 (zers.)
I-88	OH	Phenyl	Methyl	OMe	O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C		O	O	
I-89	OH	Phenyl	Methyl	OMe	N(CH ₃ -CH=CH-C		O	O	118
I-90	OH	Phenyl	Methyl	OMe	S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-C		O	O	
I-91	OH	Phenyl	Methyl	OMe	O-C(CH ₃)=CH-C		O	O	
I-92	OH	Phenyl	Methyl	Me	O-C(CH ₃)=CH-C		O	O	
I-93	OH	Phenyl	Methyl	Me	O-CH=CH-C		O	O	
I-94	OH	4-F-phenyl	Methyl	Me	S-CH=CH-C		O	O	
I-95	OH	4-F-phenyl	H	OMe	OMe	CH	O	O	
I-96	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	149-151 (zers.)
I-97	OH	Phenyl	Methyl	Methyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	157 (zers.)
I-98	OH	Phenyl	Methyl	Ethyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-99	OH	Phenyl	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-100	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	CH	O	O	
I-101	OH	Phenyl	Methyl	Et	Et	CH	O	O	
I-102	OH	Phenyl	Methyl	Me	Me	C-CH ₃	O	O	

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-103	OH	Phenyl	Methyl	OMe	Me	CH	O	O	
I-104	OH	Cyclohexyl	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
I-105	OH	Cyclohexyl	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-106	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-107	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	S	134
I-108	OCH ₃	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-109	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-110	OCH ₃	2-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-111	OC ₂ H ₅	3-Chlorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-112	ON(CH ₃) ₂	4-Bromophenyl	Methyl	CF ₃	CF ₃	CH	S	O	
I-113	O-CH ₂ -C=CH	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CF ₃	CH	O	O	
I-114	OH	Phenyl	Propyl	OCH ₃	OCF ₃	CH	O	S	
I-115	OCH ₃	Phenyl	i-Propyl	OCH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-116	OC ₂ H ₅	Phenyl	s-Butyl	OCH ₃	Cl	CH	S	O	
I-117	ON(CH ₃) ₂	2-Methylphenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-118	ON(CH ₃) ₂	3-Methoxyphenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-119	ON=C(CH ₃) ₂	4-Nitrophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-120	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	1-Phenylpropin-3-yl	OCH ₃	OCF ₃	N	O	S	
I-121	ON=C(CH ₃) ₂	2-Hydroxyphenyl	Methyl	OCH ₃	CH ₃	N	O	O	
I-122	ONSO ₂ C ₆ H ₅	3-Trifluoromethylphenyl	Methyl	OCH ₃	Cl	N	O	O	
I-123	NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-124	OC ₂ H ₅	Phenyl	Trifluorethyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-125	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	Benzyl	Cl	Cl	CH	O	O	
I-126	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	2-Methoxyethyl	OCH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -	S	O	
I-127	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-128	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -	O	O	
I-129	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-130	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-131	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-132	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	S	
I-133	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-134	OH	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-135	OH	-(CH ₂) ₅ -	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	CH	O	O	
I-136	OH	Phenyl	2-Thiazolyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-137	OCH ₃	2-Fluorophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-138	OC ₂ H ₅	3-Chlorophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-139	ON(CH ₃) ₂	4-Bromophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O	
I-140	O-CH ₂ =CH	Phenyl	2-Fluorophenyl	CF ₃	CF ₃	CH	O	O	
I-141	OH	Phenyl	3-Chlorophenyl	OCH ₃	OCF ₃	CH	O	O	
I-142	OCH ₃	Phenyl	4-Bromophenyl	OCH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-143	OC ₂ H ₅	Phenyl	4-Thiazolyl	OCH ₃	Cl	CH	S	O	
I-144	ON(CH ₃) ₂	2-Methylphenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-145	ON=C(CH ₃) ₂	3-Methoxyphenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-146	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-147	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	168 (zers.)
I-148	OH	4-Fluorophenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-149	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	4-Nitrophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-150	OCH ₃	Phenyl	3-Imidazolyl	OCH ₃	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂	O	O	
I-151	OC ₂ H ₅	Phenyl	4-Imidazolyl	OCH ₃	CF ₃	N	S	O	
I-152	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	2-Pyrazolyl	OCH ₃	OCF ₃	N	O	S	
I-153	ON=C(CH ₃) ₂	2-Hydroxyphenyl	Phenyl	OCH ₃	CH ₃	N	O	O	
I-154	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	3-Trifluormethylphenyl	Phenyl	OCH ₃	Cl	N	O	O	
I-155	NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O	
I-156	ONa	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S	
I-157	O-CH ₂ -C≡C	Phenyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	S	S	
I-158	OH	Phenyl	Phenyl	CF ₃	CF ₃	CH	O	S	
I-159	OCH ₃	Phenyl	Phenyl	OCF ₃	OCF ₃	CH	O	O	
I-160	OC ₂ H ₅	Phenyl	2-Dimethylaminophenyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-161	ON(CH ₃) ₂	Phenyl	3-Hydroxyphenyl	Cl	Cl	CH	O	O	
I-162	ON=C(CH ₃) ₂	Phenyl	4-Trifluormethylphenyl	OCH ₃	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -	S	O	
I-163	NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	Phenyl	2-Oxazolyl	OCH ₃	CF ₃	N	S	S	
I-164	OH	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O	
I-165	OH	Cyclohexyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O	
I-166	OH	Cyclohexyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
I-167	OH	Phenyl	Methyl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	CH	O	O	
I-168	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	SO ₂	

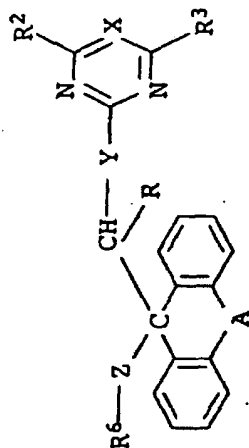
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-169	OH	Phenyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	SO ₂	
I-170	OH	3-F-Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-171	OH	3-F-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-172	OH	4-F-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	142-143 191°C
I-173	OH	3-MeO-Phenyl	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	158-161 (zers.)
I-174	OH	3-MeO-Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-175	OH	3-MeO-Phenyl	Et	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-176	OH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
I-177	OH	Phenyl	Me	NMe ₂	NMe ₂	N	O	O	181
I-178	OH	Phenyl	Me	OMe	OMe	N	O	O	
I-179	OH	3-F-Phenyl	Me	OMe	Me	CH	O	O	
I-180	NH-SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-181	NH-SO ₂ -Me	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-182	CH ₂ -SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-183	CH ₂ -SO ₂ -Me	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-184	-CN	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-185	Tetrazol	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-186	NH-SO ₂ -Phenyl	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-187	N-Methyl-Tetrazol	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	167
I-188	ONa	Phenyl	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-189	OH	o-F-Phenyl	Me	OMe	-O-CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	122-139 (zers.)
I-190	OH	m-Me-Phenyl	Me	OMe	-O-CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	140-144 (zers.)
				OMe	OMe	CH	O	O	169-177

* * * * *

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
I-191	OH	m-Me-Phenyl	Me	OMe		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	119-135 (zers.)
I-192	OH	p-F-Phenyl	Me	OMe	Me	CH	O	O	137-140 (zers.)
I-193	OH	m-F-Phenyl	Me	Me		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	150-152
I-194	OH	p-F-Phenyl	Me	Me		-O-CH ₂ -CH ₂ -C-	O	O	169-170

* Diese Verbindungen sind Vergleichsverbindungen.

Tabelle II



Nr.	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
II-1	OH	Bindung	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	96-98
II-2	OH	CH ₂	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-3	OH	CH ₂ -CH ₂	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-4	OH	CH=CH	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-5	OH	O	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-6	OH	S	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-7	OH	NH(CH ₃)	Methyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-8	OH	Bindung	Isopropyl	OMe	OMe	CH	O	O	137-139

Nr.	R ^I	A	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z	Smp[°C]
II-9	OH	Bindung	p-Isopropyl/phenyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-10	OH	Bindung	Benzyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-11	OH	CH=CH	Ethyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-12	OH	CH=CH	(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂	OMe	OMe	CH	O	O	
II-13	OH	CH=CH	Cyclopropylmethyl	OMe	OMe	CH	O	O	
II-14	OH	CH=CH	Methyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	O	O	
II-15	OH	CH ₂ -CH ₂	Ethyl	OMe		O-CH=CH-C	O	O	
II-16	OH	CH ₂ =CH ₂	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	
II-17	OH	Bindung	Methyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O	O	147

Beispiel 35

[0087] Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

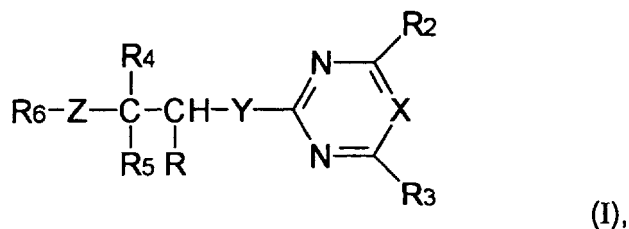
[0088] Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Rezeptorbindungsdaten (K _i -Werte)		
Verbindung	ET _A [nM]	ET _B [nM]
I-2	6	34
I-29	86	180
I-5	12	160
I-4	7	2500
I-87	1	57
I.89	86	9300
I-103	0,4	29
I-107	3	485
I-12	19	1700
I-26	23	2000
I-23	209	1100
I-47	150	1500
I-60	33	970
I-96	0,6	56
II-3	107	7300
II-1	28	2300

Patentansprüche

1. Carbonsäurederivate der Formel (I)



in der R ein Tetrazol oder eine Gruppe COOH ist, und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben :

R² C₁-C₄ -Alkyl, C₁-C₄ -Alkoxy

X Stickstoff oder CR¹⁴, worin

R¹⁴ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, wie z.B. -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, in welchem jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann, wie -CH₂-CH₂-O-, CH=CH-O-,

EP 1 110 952 B9 (W1B1)

CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂O-, insbesondere Wasserstoff,
-CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O- oder -C(CH₃)=C(CH₃)
-S;

R³ die bei R² genannten C₁-C₄ -Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy- oder C₁-C₄ -Alkylthiogruppen oder mit R¹⁴, wie
oben genannt, zu einem 5- oder 6- gliedrigen Ring verknüpft ist;

R⁴ und R⁵ Phenyl (gleich oder verschieden), die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert
sein können: Halogen, Nitro, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder

R⁴ und R⁵ sind Phenylgruppen, die orthoständig über einen direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder
Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe mit-
einander verbunden sind;

R⁶ C₁-C₈ -Alkyl, C₃-C₆ -Alkenyl oder C₃-C₈ -Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach
substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄ -Alkoxy, C₃-C₆ -Alkenyloxy,
C₁-C₄-Alkylthio;

Phenyl oder Naphthyl, das jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein
kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄ -Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino or C₁-C₄-Dialkylamino;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel-
oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Re-
ste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy
oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis
drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy und/oder
C₁-C₄-Alkylthio;

Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel, Sauerstoff, -SO-, -SO₂-, oder eine Einfachbindung.

2. Carbonsäurederivat nach Anspruch 1, wobei

R COOH ist,

R² und R³ CH₃ sind,

X C-H ist,

Y O ist,

R⁴ und R⁵ Phenyl sind,

Z O ist, und

R⁶ CH₃ ist.

3. Carbonsäurederivat nach Anspruch 1, wobei

R xCOOH ist,

R² und R³ O-CH₃ sind,

X C-H ist,

Y O ist,

R⁴ und R⁵ Phenyl sind,

Z O ist, und

R⁶ CH₃ ist.

4. 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-natriumpropionat.

5. Carbonsäurederivate nach einem der vorstehenden Ansprüche in Form reiner Enantiomere.

6. Carbonsäurederivate nach einem der vorstehenden Ansprüche als Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

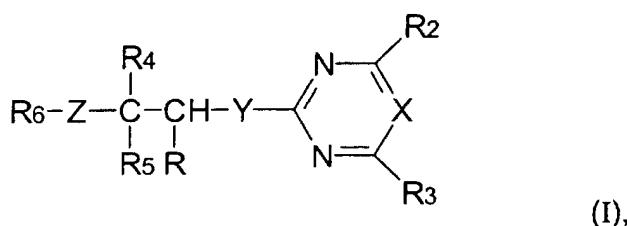
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7 zur oralen oder parenteralen (subkutanen, intravenösen, intramuskulären, intraperitonealen) Verabreichung, oder zur Verabreichung durch den Nasen-Rachenraum (mit Dämpfen oder Sprays).

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7 oder 8, worin die Verbindung in einer festen Form vorliegt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7 oder 8, worin die Verbindung in einer flüssigen Form vorliegt.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, worin die Verbindung als Tablette, Filmtablette, Kapsel, Pulver, Granulat, Dragee, Suppositorium, Lösung, Salbe, Creme oder Spray formuliert ist.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 11, umfassend Tablettenbinder, Füllstoffe, Konservierungsmittel, Tablettensprengmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Netzmittel, Dispergiermittel, Emulgatoren, Lösungsmittel, Retardierungsmittel, Antioxidantien und/oder Treibgase.
13. Verwendung von Carbonsäurederivaten nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln.
14. Verwendung nach Anspruch 13 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden werden.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 oder 14 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Niereninsuffizienz, akutem Nierenversagen, cerebralen Vasospasmen, Myokardinfarkt, Angina Pectoris und/oder Restenose nach Angioplastie.
16. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 15 zur oralen Verabreichung.

Claims

1. Carboxylic acid derivatives of the formula (I)



where R is a tetrazolyl or a COOH group, and the other substituents have the following meanings:

- | | |
|-----------------------------------|---|
| R ² | C ₁ -C ₄ alkyl, C ₁ -C ₄ alkoxy |
| X | nitrogen or CR ¹⁴ , where |
| R ¹⁴ | is hydrogen or alkyl, or CR ¹⁴ forms together with CR ³ a 4- or 5- membered alkylene or alkenylene ring such as for example -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -, -CH=CH-CH ₂ -, in which in each case a methylene group can be replaced by oxygen or sulphur such as -CH ₂ -CH ₂ -O-, -CH=CH-O-, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-, -CH=CH-CH ₂ O-, particularly hydrogen, -CH ₂ -CH ₂ -O-, -CH(CH ₃)-CH(CH ₃)-O-, -C(CH ₃)=C(CH ₃)-O-, -CH=C(CH ₃)-O- or -C(CH ₃)=C(CH ₃)-S; |
| R ³ | is as indicated in R ² C ₁ -C ₄ alkyl, C ₁ -C ₄ alkoxy or C ₁ -C ₄ alkylthio or is linked to R ¹⁴ as indicated above to give a 5- or 6- membered ring; |
| R ⁴ and R ⁵ | are phenyl (same or different), which can be substituted by one or more of the following radicals: halogen, nitrogen, hydroxyl, C ₁ -C ₄ alkyl, C ₁ -C ₄ alkoxy, C ₁ -C ₄ alkylthio or |
| R ⁴ and R ⁵ | are phenyl groups which are connected together in the ortho positions via a direct linkage, a methylene, ethylene or ethenylene group, an oxygen or sulphur atom or a SO ₂ -, NH- or N-alkyl group; |
| R ⁶ | is C ₁ -C ₈ alkyl, C ₃ -C ₆ alkenyl or C ₃ -C ₈ cycloalkyl, where each of these radicals can be substituted one or more times by: halogen, hydroxyl, nitro, cyano, C ₁ -C ₄ alkoxy, C ₃ -C ₆ alkenyloxy, C ₁ -C ₄ alkylthio; |
| | phenyl or naphthyl, each of which can be substituted by one or more of the following radicals: halogen, nitro, cyano, hydroxyl, amino, C ₁ -C ₄ alkyl, C ₁ -C ₄ haloalkyl, C ₁ -C ₄ alkoxy, C ₁ -C ₄ haloalkoxy, phenoxy, C ₁ -C ₄ alkylthio, C ₁ -C ₄ alkylamino or C ₁ -C ₄ dialkylamino; |
| | a five or a six-membered heteroaromatic moiety containing one nitrogen atom and/or one sulphur or oxygen atom, which can carry one to four halogen atoms and/or one to two of the following radicals: |

C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, phenyl, phenoxy or phenylcarbonyl, it being possible for the phenyl radicals in turn to carry one to five halogen atoms and/or one to three of the following radicals: C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyls, C₁-C₄ alkoxy and/or C₁-C₄ alkylthio;

Y is sulphur, oxygen or a single bond;
Z is sulphur, oxygen, -SO-, -SO₂- or a single bond.

2. Carboxylic acid derivative according to claim 1, where

R is COOH,
R² and R³ are CH₃,
X is C-H,
Y is O,
R⁴ and R⁵ are phenyl,
Z is O, and
R⁶ is CH₃.

3. Carboxylic acid derivative according to claim 1, where

R is COOH,
R² and R³ are O-CH₃,
X is C-H,
Y is O,
R⁴ and R⁵ are phenyl,
Z is O, and
R⁶ is CH₃.

4. Sodium 2-(4,6-dimethoxy-pyrimidine-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl propionate.

5. Carboxylic acid derivatives according to any of the preceding claims in the form of pure enantiomers.

6. Carboxylic acid derivatives according to any of the preceding claims as inhibitors of endothelin receptors.

7. Pharmaceutical composition, comprising a compound according to any of claims 1 to 6.

8. Pharmaceutical composition according to claim 7 for oral or parenteral (subcutaneous, intravenous, intramuscular, intraperitoneal) administration or for administration through the nasopharyngeal route (via vapours or sprays).

9. Pharmaceutical composition according to claim 7 or 8, wherein the compound is in a solid form.

10. Pharmaceutical composition according to claim 7 or 8, wherein the compound is in a liquid form.

11. Pharmaceutical composition according to any of claims 7 to 10, wherein the compound is formulated as an uncoated tablet, a coated tablet, a capsule, a powder, a granule, a dragée, a suppository, a solution, an ointment, a creme or a spray.

12. Pharmaceutical composition according to any of claims 7 to 11, comprising tablet binders, fillers, preservatives, tablet disintegrants, flow regulators, plasticizers, wetting agents, dispersants, emulsifiers, solvents, release-slowing agents, antioxidants and/or propellant gases.

13. Use of carboxylic acid derivatives according to any of claims 1 to 6 for the preparation of medicaments.

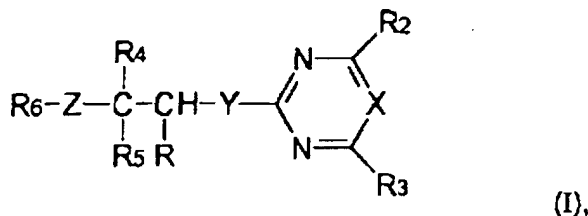
14. Use according to claim 13 for the preparation of medicaments for the treatment of disorders in which elevated plasma endothelin levels are found.

15. Use according to any of claims 13 or 14 for the preparation of medicaments for the treatment of hypertension, pulmonary hypertension, renal failure, acute renal failure, cerebral vasospasms, myocardial infarct, angina pectoris and/or restenosis after angioplasty.

16. Use according to any of claims 13 to 15 for oral administration.

Revendications

1. Dérivés d'acide carboxylique de formule (I) :



dans laquelle R représente un tétrazole ou un groupe COOH et les autres substituants ont la signification suivante:

R² alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄ ;

X azote ou CR¹⁴,

où R¹⁴ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle, ou CR¹⁴ forme conjointement avec CR³ un cycle alkylène ou alcénylène à 4 ou 5 chaînons, comme par exemple -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, dans lesquels à chaque fois un groupe méthylène peut être remplacé par l'oxygène ou le soufre, comme -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-,

-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂-O-, en particulier hydrogène, -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O- ou -C(CH₃)=C(CH₃)-S-,

R³ les groupes alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, ou alkylthio en C₁-C₄ indiqués pour R², ou est relié à R¹⁴

comme indiqué ci-dessus, en un cycle à 5 ou 6 chaînons ;

R⁴ et R⁵ des groupes phényle (identiques ou différents), qui peuvent être substitués par un ou plusieurs des restes suivants: halogéno, nitro, hydroxy, alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, alkylthio en C₁-C₄, ou

R⁴ et R⁵ sont des groupes phényle, qui sont liés entre eux en position ortho par une liaison directe, un groupe méthylène, éthylène ou éthénylène, un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupe SO₂-, NH- ou N-alkyle ;

R⁶ alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₃-C₆, ou cycloalkyle en C₃-C₈, où ces restes peuvent à chaque fois être substitués une ou plusieurs fois par: halogène, hydroxy, nitro, cyano, alcoxy en C₁-C₄, alcényloxy en C₃-C₆,

alkylthio en C₁-C₄ ;

phényle ou naphthyle, qui peut être chaque fois, substitué une ou plusieurs fois par les restes suivants : halogéno, nitro, cyano, hydroxy, amino, alkyle en C₁-C₄, halogénoalkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, halogénoalcoxy en C₁-C₄, phénoxy, alkylthio en C₁-C₄, alkylamino en C₁-C₄ ou dialkylamino en C₁-C₄ ;

un groupe hétéroaromatique à cinq ou six chaînons, contenant un atome d'azote et/ou un atome de soufre ou d'oxygène, qui peut porter un à quatre atomes d'halogène et/ou un à deux des restes suivants : alkyle en C₁-C₄, halogénoalkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, alkylthio en C₁-C₄, phényle, phénoxy ou phénylcarbonyl, où les restes phényle peuvent à leur tour porter un à cinq atomes d'halogène et/ou un à trois des restes suivants: alkyle en C₁-C₄, halogénoalkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, et/ou alkylthio en C₁-C₄;

Y soufre, oxygène ou une simple liaison ;

Z soufre, oxygène, -SO-, -SO₂- ou une simple liaison.

2. Dérivé d'acide carboxylique selon la revendication 1, dans lequel

R est COOH,

R² et R³ sont CH₃,

X est C-H,

Y est O,

R⁴ et R⁵ sont phényle,

Z est O, et

R⁶ est CH₃.

3. Dérivé d'acide carboxylique selon la revendication 1, dans lequel

R est COOH,
R² et R³ sont O-CH₃,
X est C-H,
Y est O,
R⁴ et R⁵ sont phényle,
Z est O, et
R⁶ est CH₃.

4. 2-(4,6-diméthoxy-pyrimidine-2-yloxy)-3-méthoxy-3,3-diphényl propionate de sodium.
5. Dérivés d'acide carboxylique selon l'une des revendications précédentes sous forme d'énantiomères purs.
6. Dérivés d'acide carboxylique selon l'une des revendications précédentes comme substances inhibant les récepteurs d'endothéline.
7. Composition pharmaceutique, comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 6.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, pour l'administration orale ou parentérale (sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale), ou pour l'administration par l'espace naso-pharyngé (avec des vapeurs ou sprays).
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 ou 8, où le composé se présente sous forme solide.
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 ou 8, où le composé se présente sous forme liquide.
11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 7 à 10, où le composé est formulé en comprimé, comprimé enrobé, capsule, poudre, granulé, dragée, suppositoire, solution, pommade, crème ou spray.
12. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 7 à 11, comprenant un liant de comprimé, une charge, un agent de conservation, un désintégrant de comprimé, un agent de coulance, un plastifiant, un agent mouillant, un dispersant, un émulsionnant, un solvant, un agent d'effet retard, un antioxydant et/ou un gaz propulseur.
13. Utilisation de dérivés d'acide carboxylique selon l'une des revendications 1 à 6, pour la préparation de médicaments.
14. Utilisation selon la revendication 13, pour la préparation de médicaments pour le traitement de maladies, pour lesquelles on observe un taux plasmatique élevé d'endothéline.
15. Utilisation selon la revendication 13 ou 14, pour la préparation de médicaments pour le traitement de l'hypertonie, l'hypertension pulmonaire, de l'insuffisance rénale, de troubles sévères des reins, de vasospasmes cérébraux, de l'infarctus du myocarde, de l'angine de poitrine et/ou de la resténose après angioplastie.
16. Utilisation selon l'une des revendications 13 à 15, pour l'administration orale.